



<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>A61K 9/00</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO97/06781</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1997年2月27日(27.02.97)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP96/02246 <b>(22) 国際出願日</b> 1996年8月8日(08.08.96) <b>(30) 優先権データ</b> 特願平7/205936 1995年8月11日(11.08.95) JP 特願平7/310400 1995年11月29日(29.11.95) JP 特願平7/310401 1995年11月29日(29.11.95) JP <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒101 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者; および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> 宮本 操(MIYAMOTO, Misao)[JP/JP] 織田寿久(ODA, Toshihisa)[JP/JP] 〒274 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社 中央研究所内 Chiba, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 専 経夫, 外(HANABUSA, Tsuneo et al.) 〒101 東京都千代田区神田駿河台1丁目6番地 お茶の水スクエアB館 専特許事務所 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54)Title: METHODS FOR MAKING HARDLY SOLUBLE MEDICINE AMORPHOUS</b>  <b>(54)発明の名称</b> 難溶性薬物の非晶質化法  <b>(57) Abstract</b> A process for preparing a solid dispersion of a hardly soluble medicine which comprises heating the hardly soluble medicine, an amorphism-inducing agent and an amorphism stabilizer or mechanochemically treating the same; and a process for producing a solid dispersion of a hardly soluble medicine which comprises high-frequency heating the hardly soluble medicine and an amorphism stabilizer. These processes make it possible to make hardly soluble medicines amorphous at a temperature lower than those employed in the conventional methods. The solid dispersions of the amorphous hardly soluble medicines thus obtained have an improved mucosal or rectal adsorption rate, which makes it possible to elevate their bioavailability.		

(57) 要約

難溶性薬物と非晶質化誘導剤及び非晶質安定化剤とを、加熱又はメカノケミカル処理することを特徴とする難溶性薬物の固体分散体の製造方法；並びに

難溶性薬物と非晶質安定化剤を、高周波加熱することを特徴とする難溶性薬物の固体分散体の製造方法。

これらの製造方法により、従来より低い温度で難溶性薬物の非晶質化が可能になり、得られた非晶質化された難溶性薬物の固体分散体の粘膜又は直腸からの吸収効率が改善され、生物学的利用能を高めることができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EES	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロヴァキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド			TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム

## 明 細 書

### 難溶性薬物の非晶質化法

#### 技術分野

本発明は、難溶性薬物を有効に利用する技術、特に新規な非晶質化法による固体分散体の製造法に関する。この技術は、薬物の溶出性が課題とされる分野、例えば農薬、化粧品や医療分野、特に医療分野にて利用される。

#### 背景技術

経口投与製剤の設計において、難溶性薬物の溶解性や吸収性を改善させることにより生物学的利用能を高めることが、薬剤の有効性、安全性面の点で重要である。

難溶性薬物の生物学的利用能を高める方策として、薬物の粒子の微粒化と濡れや分散性の改善、固体分散体化、多形の利用などによる薬剤の溶解性を改善する方法があるが、特に注目される方法は、薬物の非晶質化法による固体分散体を製造する方法である。固体分散体とは、薬物を担体中に単分子状態で分散させたもので、薬物が完全に非晶質化した状態で保持された分散体を示す。一般に非晶質形は、結晶形に比較して、高エネルギー状態にあり、高い溶解性が期待されるものである。

固体分散体の製造法は、溶媒法、溶融法（加熱法）、溶融－溶媒法、メカノケミカル法、その他に大別される。

溶媒法は、薬物と非晶質安定化剤である水溶性高分子基剤の両者を溶解する有機溶媒に溶解せしめた後に、核粒子の存在下又はそのままの状態、溶媒を留去・気散せしめて固体分散体を得る方法である。この方法は、難溶性薬物の溶解性

を改善させる方法としては優れた方法ではあるが、大量の有機溶媒を使用することから、製造コストが高く、又薬剤への残存溶媒が懸念される例も見られるなど欠点がある。

溶融法（加熱法）は、薬物と非晶質安定化剤である水溶性高分子基剤の混合物の融点降下を利用し、両者の融点以下で加熱混練し、薬物を分子状態で分散させ、冷却、固化、粉碎する方法である。

溶融法は、有機溶媒を使用しないという点で優れたものである。しかし、難溶性薬物の種類によっては、固定分散体用担体としての非晶質化安定剤の添加のみでは、十分な非晶質化が得られないことがある。

又、薬物を完全に非晶質化させるためには、薬物や固定分散体用担体の融点以下ではあるが、高温で混練処理する必要があり、薬物の分解、担体の劣化などがみられるのみならず、非晶質化が不十分な例も生じる。

例えば、難溶性薬物と非晶質安定化剤である水溶性高分子基剤のみを用いて融点降下を利用して両者を加熱溶融する方法では、融点降下はたかだか10℃程度であり、熱処理温度が高温となるばかりか、高分子基剤はもともと非晶質であることが多いため、見かけの溶融粘度が高く、薬物と水溶性高分子のミクロ分散性が悪く、薬物によっては、十分な非晶質化が得られないこともある。

又、固体分散体用担体として、水溶性高分子基剤ではなく、非晶質化誘導剤としてのホスファチジルコリンなどの低分子化合物を用い、難溶性薬物と加熱溶融する試みもなされている。しかし、加熱処理により薬物の分解変成等が起こることが懸念される。又、加熱処理品を室温まで温度を下げた場合、得られた非晶質状態が保持されにくく、安定性が悪いことが懸念される。

メカノケミカル法（処理）は、圧縮、剪断、摩擦などの機械エネルギーを用いて薬物固体の非晶質化の促進、非晶質化した薬物の担体への分散促進を向上させ、固体分散体を得る方法である。具体的には、ボールミル混合粉碎、遊星ミル処理、

圧縮プレス処理、剪断ロール混合処理等の処理等がある。

メカノケミカル処理では、難溶性薬物に非晶質安定化剤を加えた場合であっても、機械エネルギーのレベルが低いためか、単独では完全に非晶質化することは難しく、特殊な器械が必要とされる場合もある（特開平4-818106）。

以上のように、従来の方法より安価で完全な非晶質化状態の固体分散体を、工業的に安価に得られる方法が求められている。

#### 発明の開示

本発明者らは、これら従来法に残された課題を克服すべく、鋭意検討した結果、

(1) 難溶性薬物、(2) 非晶質化誘導剤及び(3) 非晶質安定化剤の3成分を混合し、加熱又はメカノケミカル処理することを特徴とする難溶性薬物の非晶質化法を見出した。又、加熱処理として、通常のヒーター加熱やスチーム加熱より高周波加熱が好ましいことを見出したものである。

又、(1) 難溶性薬物及び(3) 非晶質安定化剤の2成分を混合し、高周波加熱することを特徴とする難溶性薬物の非晶質化法を見出したものである。

さらに本発明の非晶質化法により得られた固体分散体を用いた難溶性薬物の製剤の製造も可能である。

本発明における(1) 難溶性薬物は、水に対する溶解度が極めて低く、腸管、鼻粘膜、直腸等からの吸収性の悪い薬物であって、通常の製剤化では吸収性の改善が困難な薬物であり、非晶質化することにより吸収を高めることができる薬物である。例えば、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン等のジヒドロピリジン系の化合物、フェナセチン、ジギトキシン、ジアゼパム、フェニトイン、トルブタミド、テオフィリン、グリセオフルビン、クロラムフェニコールなどが挙げられる。

本発明における(2) 非晶質化誘導剤は、薬物との混合物が融点降下を起こす化合物であれば良く、特に結晶性化合物が好ましい。熱又は機械エネルギー存在

下で、難溶性薬物の結晶格子エネルギーを低エネルギー方向に変化させ、かつ、同一温度にて結晶格子のゆらぎを大きくする機能・性質を持つ化合物である。難溶性薬物の種類に応じて選択される非晶質化誘導剤が異なり、例えば、a)塩基性難溶性薬物の場合は、中性物質又は酸性物質、特に酸性物質、b)酸性難溶性薬物の場合は、中性物質又は塩基性物質、特に塩基性物質を選択することが好ましい。

非晶質化誘導剤は、具体的には例えば、アミノ酸又はその塩（アスパラギン酸とそのNa塩、Mg塩等、グリシン、アラニン、グルタミン酸類及び塩酸グルタミン酸等）、アスパラテーム、エリソルビン酸又はその塩（Na塩等）、アスコルビン酸又はその塩（Na塩等）、ステアリン酸エステル、アミノエチルスルホン酸、イノシトール、エチル尿素、クエン酸又はその塩（三Na、二Na、二水素Na等の塩、Ca塩等）、グリチルリチン酸又はその塩（三Na、二Na等のNa塩、二アンモニウム、モノアンモニウム等のアンモニウム塩、K塩等）、グルコン酸又はその塩（Na塩、Ca塩、Mg塩等）、クレアチニン、サリチル酸又はその塩（Na塩等）、酒石酸又はその塩（Na塩、K・Na塩、水素・K塩等）、コハク酸又はその塩（二Na、一Na等のNa塩）、酢酸カルシウム、サッカリンナトリウム、水酸化アルミニウム、ソルビン酸又はその塩（K塩等）、デヒドロ酢酸又はその塩（Na塩等）、チオリンゴ酸ナトリウム、ニコチン酸アミド、尿素、フマル酸又はその塩（Na塩等）、マクロゴール類、マルトース、マルトール、マレイン酸、マンニトール、メグルミン、デスオキシコール酸ナトリウム及びホスファチジルコリン等が挙げられる。

好ましくは、非晶質化誘導剤は、アミノ酸又はその塩（アスパラギン酸とそのNa塩、Mg塩等、グリシン、アラニン、グルタミン酸類及び塩酸グルタミン酸等）、アスコルビン酸又はその塩（Na塩等）、ステアリン酸エステル、アミノエチルスルホン酸、エチル尿素、クエン酸又はその塩（三Na、二Na、二水素Na等の塩、Ca塩等）、グリチルリチン酸又はその塩（三Na、二Na等のNa塩、二アンモニウム、モノアンモニウム等のアンモニウム塩、K塩等）、クレアチニン、酒石酸又はそ

の塩（Na塩、K・Na塩、水素・K塩等）、コハク酸又はその塩（二Na、一Na等のNa塩）、尿素、フマル酸又はその塩（Na塩等）、マクロゴール類、マルトース、マルトール、マンニトール及びメグルミン等が挙げられる。

さらに好ましくは、非晶質化誘導剤は、アミノ酸又はその塩（アスパラギン酸とそのNa塩、Mg塩等、グリシン、アラニン、グルタミン酸類及び塩酸グルタミン酸等）、エチル尿素、グリチルリチン酸又はその塩（三Na、二Na等のNa塩、二アンモニウム、モノアンモニウム等のアンモニウム塩、K塩等）、酒石酸又はその塩（Na塩、K・Na塩、水素・K塩等）、コハク酸又はその塩（二Na、一Na等のNa塩）、尿素、マルトース、マルトール、マンニトール及びメグルミン等が挙げられる。

より好ましくは、非晶質化誘導剤は、グリチルリチン酸又はその塩（三Na、二Na等のNa塩、二アンモニウム、モノアンモニウム等のアンモニウム塩、K塩等）、コハク酸又はその塩（二Na、一Na等のNa塩）、尿素、マルトール及びマンニトール等が挙げられる。

又、非晶質誘導化剤と難溶性薬物との混合物の融点降下は難溶性薬物との組み合わせにより異なるが、好ましくは難溶性薬物の融点より5℃以上低下させる化合物を用いるのがよい。

さらに好ましくは、非晶質誘導化剤と難溶性薬物との混合物の融点降下が難溶性薬物の融点より15℃以上、特に好ましくは25℃以上低下させる化合物を用いるのがよい。

加熱が高周波加熱の場合、非晶質化誘導剤を用いずに難溶性薬物と非晶質化安定剤のみの混合物を高周波加熱することにより難溶性薬物の非晶質化が可能である。当然、非晶質化誘導剤を配合した3成分系の高周波加熱も充分の結果を与える。

非晶質安定化剤は、難溶性薬物の結晶構造を非晶質化誘導剤でゆるがせた上で、

その結晶格子の変揺状態に相互作用して非晶質状態を安定化するものである。

従って、上記作用を持つ非晶質安定化剤であれば、本発明に用いることができる。すなわち難溶性薬物と相互作用を持つ官能基を保持する化合物であれば非晶質安定化剤はいずれでも良いが、好ましくは難溶性薬物と相溶性の高い、フレキシブルな官能基を持つ、熱安定性の高い化合物、例えば下記の非晶質性の高分子基剤を用いるのがよい。難溶性薬物との相溶性が高い化合物とは両者の溶解性パラメーター (Solubility Parameter: ENCYCLOPEDIA OF POLYMER SCIENCE AND ENGINEERING, VOL. 15 P393, JOHN WILEY & SONS, INC. 1989) が近い値の化合物である。さらに好ましくは、非晶質化安定剤は難溶性薬物だけでなく非晶質化誘導剤とも相溶性が高い化合物である。

又、難溶性薬物の種類に応じて選択される相互作用する非晶質化安定剤の官能基が異なり、例えば、a) 塩基性難溶性薬物の場合は、中性物質又は酸性物質、特に酸性物質、b) 酸性難溶性薬物の場合は、中性物質又は塩基性物質、特に塩基性物質を選択することが好ましい。

本発明における (3) 非晶質安定化剤としては、例えば、セルロース誘導体 (例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMC-AS)、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等が挙げられる)、ポリビニルピロリドン、架橋ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ビニルアルコール・酢酸ビニルコポリマー、エチレン・酢酸ビニルコポリマー、ポリエチレンオキサイド誘導体 (例えば、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルアミン、ポリオキシエチレンオレイル



エーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテルリン酸、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビットミツロウ、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンベヘニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンラノリン、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80等が挙げられる)、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ゼラチン、可溶性デンプン、プルラン、デキストラン、アラビアゴム、コンドロイチン硫酸又はそのNa塩、ヒアルロン酸、ペクチン、キチン、キトサン、 $\alpha$ 、 $\beta$ 又は $\gamma$ -シクロデキストリン、アルギン酸誘導体(アルギン酸及びそのNa塩及びプロピレングリコールエステル等が挙げられる)、アクリル樹脂類(メタアクリル酸、メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチル、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル、メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル、アクリル酸、アクリル酸エチル等のメタアクリル酸誘導体及び/又はアクリル酸誘導体のホモポリマー又はコポリマー等、例えばアミノアルキル・メタアクリレートコポリマー、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸コポリマー、メタアクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー、メタアクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマー、アクリル酸エステル・酢酸ビニルコポリマー、アクリル酸-2-エチルヘキシル・ビニルピロリドンコポリマー、アクリル酸デンプン等が挙げられる)及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等を挙げることもできる。

その他、ゲル形成能を有する化合物、例えば、二酸化ケイ素、水酸化アルミニウム等も本発明の非晶質安定化剤として用いることができる。

好ましくは、非晶質安定化剤として、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMC-AS)、ポリビニルピロリドン、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、デキストラン、 $\alpha$ 、 $\beta$ 又は $\gamma$ -シクロデキストリン、アクリル樹脂類 (メタアクリル酸、メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチル、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル、メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル、アクリル酸、アクリル酸エチル等のメタアクリル酸誘導体及び/又はアクリル酸誘導体のホモポリマー又はコポリマー等が挙げられる) 及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等を挙げることができる。

より好ましくは、非晶質安定化剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMC-AS)、ポリビニルピロリドン、アクリル樹脂類 (メタアクリル酸、メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチル、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル、メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル、アクリル酸、アクリル酸エチル等のメタアクリル酸誘導体及び/又はアクリル酸誘導体のホモポリマー又はコポリマー等が挙げられる) 及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等を挙げることができる。

本発明における (1) 難溶性薬物、(2) 非晶質化誘導体及び (3) 非晶質安定化剤の配合種類及び比率は、使用される難溶性薬物の種類により適宜選定されるが、通常重量比で、 $(1) : (2) : (3) = 1 : (0.1 - 10) : (0.1 - 10)$  であり、好ましくは、 $(1) : (2) : (3) = 1 : (0.3 - 3) : (0.3 - 8)$ 、さらに好ましくは、 $(1) : (2) : (3) = 1 : (0.3 - 2) : (0.5 - 5)$  である。

本発明の難溶性薬物の固体分散体は、必須成分の（１）難溶性薬物、（２）非晶質化誘導剤及び（３）非晶質安定化剤を、湿式又は乾式にて造粒（混合）し、その混合物を混合と同時に又は混合後、非晶質化誘導開始温度以上でかつ難溶性薬物が分解劣化しない温度にて熱処理するか、又はこの加熱処理と同一のエネルギー条件のメカノケミカル処理することにより得られる。この時の混合物の加熱温度は難溶性薬物の融点以下で行うのが好ましく、可能な限り非晶質化誘導開始温度に近い温度が好ましい。加熱温度が非晶質化誘導開始温度より例えば５ないし１０℃以上低いと非晶質化が十分に進行しない。

非晶質化誘導開始温度とは、難溶性薬物と非晶質化誘導剤の混合試料（１：１）１０ｍｇを、示差走査熱量計（ＤＳＣ）を用いて、昇温速度１０℃／分で測定する時に観察される吸熱開始温度（ピーク立ち上がり温度）をいう。

造粒（混合）方法としては、特別な手法は必要なく、万能混合機、流動造粒装置、ダッシュミル、湿式造粒機、乾式造粒機等が用いられる。又造粒時に熱処理を行ってもよく、造粒後、通常のヒーター加熱、スチーム加熱、赤外線加熱や遠赤外線加熱等の加熱方法にて、例えば、棚式乾燥機、流動層乾燥機、ジャイロ乾燥機、粉体乾燥機等で加熱処理をして非晶質化を行ってもよい。

さらに、加えるエネルギーとしては、熱のみならず、圧縮、剪断、摩擦等の機械エネルギーによるメカノケミカル処理にても、非晶質化は可能である。例えば、前述必須３成分を加熱せずに、ボールミル粉碎、遊星ミル処理、圧縮プレス処理、剪断ロール処理、ニーダー等の処理等のメカノケミカル処理のみによっても非晶質化は可能である。この方法によれば、熱に対し不安定な薬物に対しても非晶質化が可能になる。

加えて、超音波などの振動エネルギーや電場、磁気等の電磁気エネルギー処理にて、３成分混合系中の難溶性薬物の結晶格子の変揺状態化エネルギーとして用いることも可能である。

非晶質化誘導温度での熱処理又は同一エネルギー条件での機械エネルギー処理はいずれも可能である。非晶質化に要する処理時間は、熱処理の場合、通常20分ないし120分、好ましくは30分ないし90分が、又、機械エネルギー処理の場合、通常1分ないし20分、好ましくは3分ないし10分が、品質コントロール、均一性、省エネルギーの面から好ましい。

加熱処理の場合は上記の通常の加熱処理の他に高周波加熱処理も使用できる。

本発明における高周波加熱としては、高周波誘電加熱、高周波誘導加熱、プラズマ加熱等のいずれでもよいが、特に高周波誘電加熱が好ましい。

周波数帯は加熱する被加熱体に依存して選択することが可能で、特にマイクロ波帯を用いるマイクロ波加熱が好ましい。マイクロ波加熱の使用周波数は、電波法でISM (Industrial, Scientific and Medical) 周波数として割り当てられている4周波数、すなわち915、2450、5800、22125MHzを使用することができる。一般的には、915又は2450MHzの周波数を使用できる。

マイクロ波加熱の方法については、オープン方式（電子レンジ方式、コンベア式）、導波管方式のいずれでも被加熱物の形状により選択することができる。

高周波加熱の場合においては非晶質化誘導剤は必須成分ではなく、他の2成分（1）難溶性薬物と（3）非晶質安定化剤の配合種類及び比率は、使用される難溶性薬物の種類により適宜選定されるが、通常重量比で、（1）：（3）＝1：（0.1－1.0）であり、好ましくは、（1）：（3）＝1：（0.3－8）、さらに好ましくは、（1）：（3）＝1：（0.5－5）である。

この場合、難溶性薬物の固体分散体は、（1）難溶性薬物と（3）非晶質安定化剤を、湿式又は乾式にて造粒（混合）し、同時に又はその後、高周波加熱することにより得られる。

高周波加熱での非晶質化に要する処理時間は高周波出力により異なるが、パッ

チ式処理の場合で3分から40分、好ましくは5分から30分が品質コントロール、均一性等の面から好ましい。コンベア式の連続処理ではバッチ式での非晶質化必要エネルギーから計算で処理時間が決定できる。高周波加熱は通常の熱処理での所要時間に比べ短時間で均一性の高い固体分散体が得られる。

造粒（混合）方法としては、特別な手法は必要なく、万能混合機、流動造粒装置、ダッシュミル、湿式造粒機、乾式造粒機等が用いられる。又、造粒時に通常の加熱処理若しくは上述のメカノケミカル処理（例えば、ボールミル粉碎、遊星ミル処理、圧縮プレス処理、剪断ロール処理、フローコーター、ニーダー等の処理等）を行ってもよく、造粒後、棚式乾燥機、流動層乾燥機、ジャイロ乾燥機、粉体乾燥機等を用いた通常の加熱処理又は上述のメカノケミカル処理を行ってもよい。

又、熱、高周波加熱及びメカノケミカル処理を組み合わせることも可能である。

本発明の難溶性薬物の非晶質化においては（１）難溶性薬物、（２）非晶質化誘導剤及び（３）非晶質安定化剤の３成分以外の成分として、水、界面活性剤、酸化防止剤、防腐剤や安定剤等を配合して非晶質化することも可能である。又、（２）非晶質化誘導剤と（３）非晶質安定化剤については、それぞれ１成分でも、２成分以上配合しても、非晶質化することが可能である。

本発明の非晶質化法により得られる固体分散体の製造方法及び固体分散体を含む経口製剤においては、上記必須成分以外に、製剤分野で一般に用いられる賦形剤（例えば、結晶セルロース、乳糖等）、崩壊剤、滑沢剤、着色剤等を適宜添加することもできる。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の（１）難溶性薬物、（２）非晶質化誘導剤及び（３）非晶質安定化剤

の必須３成分の必要性及び加熱又はメカノケミカル処理について、又、本発明の（１）難溶性薬物と（３）非晶質安定化剤を高周波加熱することの必要性について、以下実施例を用いて説明する。

#### 試験方法１

試料１０ｍｇを、示差走査熱量計（ＤＳＣ）を用いて、昇温速度１０℃／分で測定する。吸熱ピークの頂点温度を試料の融点とする。難溶性薬物と非晶質化誘導剤の混合物（１：１）を試料とし、ＤＳＣを用いて測定するときに観察される吸熱開始温度（ピーク立ち上がり温度）を非晶質化誘導開始温度とする。

#### 試験方法２

結晶化度は粉末Ｘ線回折測定により測定する。難溶性薬物、非晶質化誘導剤及び非晶質安定化剤の３成分単純混合試料の粉末Ｘ線回折測定を行い難溶性薬物の結晶に由来する回折角度 $2\theta$ における回折強度（ $S_0$ ）を読みとる。又、同様に加熱処理等を実施した試料での難溶性薬物の回折強度（ $S_1$ ）を読みとり、横軸に $S_0$ 、縦軸に $S_1$ を対応する結晶ピークごとにプロットする。原点を通る回帰直線にて近似してその傾きの１００倍をもって結晶化度（％）とする。例えば結晶化度が変化しない場合、すなわち１００％の場合、回帰直線の仰角が $45^\circ$ となり傾きが１となる。結晶化度１０％の場合、傾きは０．１となる。

#### 実施例１

ニフェジピン１０ｇ、コハク酸１０ｇ及びＨＰＭＣ－ＡＳ２０ｇの混合物に水５ｇを加え湿式造粒し、１６０℃で１時間加熱して固体分散体を得た。この固体分散体は、ニフェジピンの結晶性ピークは認められなかった。これを常法により、顆粒とした。融点は、ニフェジピンが１７５℃、コハク酸が１９２℃、ニフェジピンとコハク酸の混合物は１６７℃であり、非晶質化誘導開始温度は１５８℃であった。

#### 実施例２

塩酸ニカルジピン 150 g、尿素 100 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース (HMP C) 150 g の混合物を、常圧下、棚式乾燥機にて 115℃ で 1 時間熱処理して固体分散体を得た。この固体分散体は、塩酸ニカルジピンの結晶性ピークは認められなかった。

融点は、塩酸ニカルジピンが 170℃、尿素が 137℃、塩酸ニカルジピンと尿素の混合物が 129℃ であり、非晶質化誘導開始温度は 115℃ であった。

この固体分散体 300 g に対し結晶セルロース 100 g、乳糖 100 g を加え、常法により乾式造粒した後、打錠にて固形錠剤を得た。

#### 実施例 3

塩酸ニカルジピン 3 g、尿素 1.5 g 及び HPMC 5.5 g の混合物を高速遊星ミルを用い、100 G にて 3 分間処理した。粉末 X 線回折測定の結果、結晶性ピークは認められなかった。

#### 実施例 4

実施例 1 の 160℃、1 時間の加熱処理に代えて、マイクロウェーブ乾燥機（周波数 2450 MHz）を用いて、20 分間（700 W）マイクロ波による加熱を行い、固体分散体を得た。この固体分散体は、ニフェジピンの結晶性ピークは認められず、非晶質であった。

#### 実施例 5

塩酸ニカルジピン 20 g とヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMC-AS) 40 g に水 20 g を加え、湿式造粒し、マイクロウェーブ乾燥機（周波数 2450 kHz）を用いて 15 分間（700 W）マイクロ波加熱を行い、固体分散体を得た。この固体分散体は、塩酸ニカルジピンの結晶性ピークは認められなかった。

この固体分散体 50 g に対し結晶セルロース 50 g、乳糖 50 g を加え、常法により乾式造粒した後、打錠にて固形錠剤を得た。

### 実施例 6

トルブタミド 3 g とヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMC-AS) 6 g に水 5 g を加え、乳鉢で混合し、マイクロウェーブ乾燥機 (周波数 2 4 5 0 k H z) を用いて 2 0 分間 (5 0 0 W) マイクロ波加熱を行い、固体分散体を得た。この固体分散体は、トルブタミドの結晶性ピークは認められなかった。

### 実施例 7

テオフィリン 5 g、コハク酸 2 g 及びポリビニルピロリドン 1 5 g を乾式増粒し、マイクロウェーブ乾燥機 (周波数 2 4 5 0 k H z) を用いて 2 0 分間 (5 0 0 W) マイクロ波加熱を行い、固体分散体を得た。この固体分散体は、テオフィリンの結晶性ピークは認められなかった。

### 比較例 1

実施例 1 において、次のいずれかのみを変化させて実施例 1 と全く同様に実施した。

1-A : コハク酸 (非晶質化誘導剤) のみを除いたもの。

1-B : HPMC-AS (非晶質安定化剤) のみを除いたもの。

1-C : 1 4 0 °C (非晶質化誘導開始温度 1 5 8 °C より低い温度) で熱処理したもの。

いずれの場合も完全に非晶質化しておらず、完全な固体分散体ではなかった。

ニフェジピンの結晶化度

実施例 1 : 結晶性ピークは認められなかった。

比較例 1-A : 5 0 %

比較例 1-B : ニフェジピンとは異なる粉末 X 線回折ピークが認められた。

比較例 1-C : 1 0 0 %

### 比較例 2



実施例 2 において、次のいずれかのみを変化させて実施例 2 と全く同様に実施した。

2-A : 尿素 (非晶質化誘導剤) のみを除いたもの。

2-B : HPMC (非晶質安定化剤) のみを除いたもの。

2-C : 100℃ (非晶質化誘導開始温度 115℃ より低い温度) で熱処理したもの。

いずれの場合も完全に非晶質化しておらず、完全な固体分散体ではなかった。

塩酸ニカルジピンの結晶化度

実施例 2 : 結晶性ピークは認められなかった。

比較例 2-A : 85%

比較例 2-B : 塩酸ニカルジピンとは異なる粉末 X 線回折ピークが認められた。

比較例 2-C : 95%

### 比較例 3

実施例 3 において、尿素 (非晶質化誘導剤) のみを除いて試験を行ったが、粉末 X 線回折の結果、結晶化度は 80% であった。

### 比較例 4

実施例 5 のマイクロ波加熱に代えて、棚式乾燥機にて 115℃、1 時間の加熱処理を行う他は実施例 2 と全く同様に実施した。

塩酸ニカルジピンの結晶化度は、70% であり、完全な固体分散体ではなかった。

### 産業上の利用可能性

本発明は、上記のように構成されているため、難溶性薬物を非晶質化状態の固体分散体として製造でき、難溶性薬物の溶解性や吸収性を改善させることにより生物学的利用能を高めることが、期待できる。

## 請 求 の 範 囲

1. 難溶性薬物と非晶質化誘導剤及び非晶質安定化剤とを、加熱又はメカノケミカル処理することを特徴とする難溶性薬物の固体分散体の製造方法。
2. 加熱が高周波加熱である請求項1記載の製造方法。
3. 難溶性薬物と非晶質安定化剤を、高周波加熱することを特徴とする難溶性薬物の固体分散体の製造方法。
4. 非晶質化誘導剤が、アミノ酸若しくはその塩、アスパラテーム、エリソルビン酸若しくはその塩、アスコルビン酸若しくはその塩、ステアリン酸エステル、アミノエチルスルホン酸、イノシトール、エチル尿素、クエン酸若しくはその塩、グリチルリチン酸若しくはその塩、グルコン酸若しくはその塩、クレアチニン、サリチル酸若しくはその塩、酒石酸若しくはその塩、コハク酸若しくはその塩、酢酸カルシウム、サッカリンナトリウム、水酸化アルミニウム、ソルビン酸若しくはその塩、デヒドロ酢酸若しくはその塩、チオリンゴ酸ナトリウム、ニコチン酸アミド、尿素、フマル酸若しくはその塩、マクロゴール類、マルトース、マルトール、マレイン酸、マンニトール、メグルミン、デスオキシコール酸ナトリウム又はホスファチジルコリンである請求項1記載の製造方法。
5. 非晶質安定化剤が、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、架橋ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ビニルアルコール・酢酸ビニルコポリマー、エチレン・酢酸ビニルコポリマー、ポリエチレンオキサイド誘導体、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ゼラチン、可溶性デンプン、プルラン、デキストラン、アラビアゴム、コンドロイチン硫酸もしくはそのNa塩、ヒアルロン酸、ペクチン、キチン、キトサン、 $\alpha$ 、 $\beta$ 若しくは $\gamma$ -シクロデキストリン、アルギン酸誘導体、アクリル樹脂類、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、二酸化ケイ素又は水酸化アルミニウムである請求項1

記載の製造方法。

6. 非晶質安定化剤が、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、架橋ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ビニルアルコール・酢酸ビニルコポリマー、エチレン・酢酸ビニルコポリマー、ポリエチレンオキサイド誘導体、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ゼラチン、可溶性デンプン、プルラン、デキストラン、アラビアゴム、コンドロイチン硫酸もしくはそのNa塩、ヒアルロン酸、ペクチン、キチン、キトサン、 $\alpha$ 、 $\beta$ 若しくは $\gamma$ -シクロデキストリン、アルギン酸誘導体、アクリル樹脂類、ポリビニルアセタール、ジエチルアミノアセテート、二酸化ケイ素又は水酸化アルミニウムである請求項3記載の製造方法。

7. 請求項1ないし6項のいずれか一つに記載の製造方法により得られる難溶性薬物の固体分散体を含有することを特徴とする製剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02246

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-306225, A (Taiyo Pharmaceutical Industry Co., Ltd.), November 19, 1993 (19. 11. 93) (Family: none)	1 - 7
A	JP, 2-67229, A (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), March 7, 1990 (07. 03. 90) (Family: none)	1 - 7
A	JP, 63-115815, A (Mitsubishi Kasei Corp.), May 20, 1988 (20. 05. 88) & WO, 88/03023, A	1 - 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
November 1, 1996 (01. 11. 96)Date of mailing of the international search report  
November 12, 1996 (12. 11. 96)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
IntCl' A61K9/00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
IntCl' A61K9/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P、5-306225、A (大洋薬品工業株式会社) 19. 11月. 1993 (19. 11. 93) (ファミリーなし)	1-7
A	J P、2-67229、A (日清製粉株式会社) 7. 3月. 1990 (07. 03 . 90) (ファミリーなし)	1-7
A	J P、63-115815、A (三菱化成工業株式会社) 20. 5月. 1988 (20. 05. 88) & WO、88/03023、A	1-7
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 01. 11. 96	国際調査報告の発送日 12.11.96	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 後藤 圭次 電話番号 03-3581-1101 内線 3454	4C 7329